

Újszülöttkori infekciók jelentősége a neonatalis morbititásban és mortalitásban

Dr. Adamovich Károly
PTE ÁOK Gyermekklinika, Pécs

Az újszülöttkori fertőzések igen fontos területét képezik a neonatológiának, azon belül is az intenzív újszülött ellátásnak.

1991-ben az USA-ban a 4,11 millió élveszületett újszülött közül csak becsülhető volt a neonatalis fertőzések incidenciája. Sajnos hazai adat egyáltalán nem áll rendelkezésre.

Az újszülöttek 1%-a ürít CMV-t. A Chlamydia trachomatis fertőzések 15%-os gyakorisággal fordulhatnak elő világszerte. A betegek 1/3-ának conjunctivitis, 1/6-ának pneumóniája fejlődik ki. Magyarországon ezzel a neonatalis fertőzéssel ilyen gyakorisággal biztosan nem kell számolni. Ezer élveszülettre esik egy-egy Toxoplasma gondii, Varicella-Zoster vírus, Herpes Simplex vírus in utero fertőzés. Világszerte az inficiált anyák gyermekeinek 25%-ában alakul ki AIDS. Hazánkban a HIV pozitív anyák újszülöttjeinek ellátási szükségessége rendkívül ritka, de a betegek számának gyarapodása mindenképpen be fog következni, bár ennek időpontja nem ismert.

A septicus megbetegedések száma 1-8 1000 élveszületésre számítva. A septicus betegek 13-45%-ának a halála a nagy mortalitást mutatja.

Az olyan klasszikus újszülöttkori fertőzések, mint a syphilis, gonorrhéa conjunctivitis, E. coli okozta hasmenések, pemphigoid neonatorum ma már ritkán, és biztosan nem mindennapos járványok formájában észlelhetők.

A magzati és neonatalis fertőzést elősegítő tényezők, állapotok és a hatásuk igen változatos.

Anyai tényezők

1. Immunstatus

Anyai gyógyszerek, drogok

Alkohol

csökkent a T-sejtek száma

rosszabb a T-sejt mitogén válasz

Heroin, kokain, amfetamin

csökkent az abszolút lymphocytaszám

2. A szülő utak tünetmentes bakteriális, viralis colonizációja

3. Terhesség alatti fertőzés

Pyelonephritis

- E. coli okozta fertőzés után az újszülött lymphocytái proliferálnak E. coli antigén jelenlétében, azaz ezek

a lymphocyták in utero már sensitisálódtak az antigénnel szemben

4. Zavaros, zöldesen színezett, bűzös magzatvíz
5. > 24 óra idő előtti burokrepedés
6. Szülés alatti láz
7. Szülészeti komplikációk

Magzati, neonatalis tényezők

1. Immunstatus

érési folyamat

a) Intrauterin sorvadtak

kisebb thymus

kevesebb T-sejt

csökkent a gyulladásos válaszképesség

rosszabb a leucocyták migrációs képessége

NK sejtek aktivitása nagyobb

totális IgG szint alacsonyabb is lehet

b) Hyperbilirubinaemia

csökkent a neutrophilek microbiológiai aktivitása

csökkent az antitest válasz

bilirubin gátolja a complement funkciót

romlik a T-sejt működés

2. Koraszülöttség

3. Asphyxia

a magzatvízbe jutott meconium csökkenti a magzatvíz bacteriostaticus hatását

4. Súlyos alapbetegség

5. Invazív kezelés

6. I.v lipid emulsio

Malassezia furfur infectio gyakoribb

Neutrophilek működése romlik

7. Környezeti hatások

A gyermekét váró anyáknak leggyakrabban alsólégúti, gastrointestinalis fertőzéseik vannak, amelyek spontán gyógyulhatnak, csak ritkán szükséges az antimikrobás kezelés. Mivel általában lokalizált fertőzésről van szó, a fejlődő magzatra jobbra nincs hatásuk. Az anyai húgyúti fertőzés kapcsolata a koraszüléssel és az alacsony születési súllyal ismert. Asymptomás bacteruria esetén is gyakoribb az alacsony születési súly.

A magzat leggyakrabban haematogén úton vagy ascendalo fertőzés révén inficiálódik.

Ritka az infectio környezetről (peritoneum, salpinx, uterus fal, myometrium) való direkt átterjedése.

Az invazív diagnosztikus, terápiás manipulációk kapcsán is kialakulhat a foetus fertőződése.

A terhesség alatt lezajlott fertőzések intrauterin következményei lehetnek:

1. Placentafertőzés magzati érintettség nélkül

a microorganizmusok a placenta anyai oldalán lokalizálódnak

a magzat védelmében szerepet játszanak

. Trophoblastok

Placenta macrophagok

Lokalis antitestek, cytokinek

2. Magzati fertőzés placenta érintettség nélkül
a kórokozók a chorionbolyhokon átjutnak pynocytosis vagy az anyai fertőzött leucocyták és erythrocyták diapedesise révén
3. Sem a placenta, sem a magzat nem fertőzött
anyai bacteriaemia fennáll
védő faktorok (anyai reticuloendothelialis rendszer, keringő leucocyták) megakadályozzák a fertőződést

Az in utero aquirált fertőzések foetalis, neonatalis következményei lehetnek:

1. Az embryo elpusztulása, resorptioja
az első néhány terhességi héten
a valós incidencia nem ismert
(az anya sokszor nem is tud a terhességéről)
pontos hatásmechanizmusa nem ismert
befolyásoló tényezők: a kórokozó virulenciája, szöveti kötődése
a terhesség pillanatnyi statusa
társuló placenta károsodás
egyéb anyai betegség
2. Koraszülés
az utolsó trimeszter fertőzései fontosak
nem zárható ki a kórokozó indirekt hatása sem
3. I.u. retardatio, alacsony születési súly
az oki kapcsolat csak a rubeola, CMV és toxoplasma fertőzéskor bizonyított
csökken a parenchymasejtek cytoplasmája
4. Fejlődési rendellenességek, teratogenesis
pathomechanismus nem tisztázott
bizonyos vírusok elpusztítják a sejteket
megváltoztatják a sejtnövekedést
károsítják a chromosomákat
közvetlen kórokozó hatás a sejt/ szövet növekedésre
gyulladásos mechanizmus, szöveti destructio
toxoplasma sejtnecrosist okoz
mycoplasmák chromosoma károsító hatása
5. Connatalis kórképek
nehéz az inficiálódás időpontját meghatározni
az incubatiós idő utalhat rá
a tünetek időbeni megjelenése lehet születéskor
röviddel azután
évekkel később
bizonyos esetekben átmeneti önmagukat behatároló tünetek vannak
6. Tartós postnatalis fertőzés
a kórokozók folyamatosan túlélhetnek, replikálódhatnak a szövetekben

felvetődik a sejt-mediálta immunitás,
a cytokinek,
a complement rendszer,
egyéb nem specifikus védőmechanizmus
zavara, hiánya

7. Normális, egészséges újszülött
(lehetséges) ok: kis számú microorganizmus volt
alacsony volt a virulencia
minimális volt a teratogén potencia

lehet, hogy később manifesztálódik a betegség (?)

A bakteriális toxinok hatása a fejlődő magzatra bizonytalan. Lehetséges, hogy nem jutnak át a placentán, lehet, hogy nem hatnak a magzatra.

Foetalis, neonatális infectiót a legkülönbébb kórokozók, vírusok, baktériumok, gombák, protozoonok okozhatnak. Többségük megtalálható a szülőcsatornában, mások a postnatalis életben inficiálják az újszülöttet a személyzet, a szülő (látogató) és/vagy az ellátáshoz szükséges eszközök közvetítésével.

Ezeknek a kórokozóknak egy része gyakran, másik része ritkán vagy egyáltalán nem okoz fertőzést.

A. Gyakran infectiót okozó microorganizmusok

Baktériumok

Streptococcus A, B csoport
Enterococcus
E.coli
Neisseria gonorrhoeae
Listeria monocytogenes

Vírusok

Cytomegalovírus
Herpes simplex vírus 2
Hepatitis B

Gombák

Candida albicans

Chlamydia trachomatis

B. Ritkán infectiót okozó microorganizmusok

Baktériumok

Staphylococcus aureus
Alfa-haemolysalo Streptococcus
Proteus sp.
Klebsiella
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella sp.
Shigella sp.
Alkaligenes fecalis
Neisseria meningitidis
Haemophilus influenzae és parainfluenzae
Haemophilus vaginalis
Vibrio fetus
Anaerob baktériumok
Bacteroides

Clostridium sp.

Vírusok

HIV

Parvovírus

Varicella-Zooster vírus

Gombák

Coccidioides

Mycoplasmaceae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Protozoonok

Toxoplasma gondii

Trichomonas vaginalis

Jelentőségük miatt külön kell megemlíteni a nosocomialis fertőzéseket, melyek az intenzív újszülött ellátás elterjedésével egyre nagyobb jelentőségűvé váltak. Ennek egyik összetevője, hogy általában polyresistens kórházi törzsekkel következik be a fertőzés. A legfontosabb nosocomialis fertőzést okozó kórokozók a következők:

Baktériumok

Staphylococcus aureus

Methicillin resistens *St. aureus*

Coagulase negatív *Staphylococcus*ok

St. epidermidis

Klebsiella spp.

E. coli

Serratia spp.

Enterobacter spp.

Pseudomonas spp.

*Enterococcus*ok

Vírusok

Enterovírusok

Coxsackie vírusok (B3)

RS vírus

Rotavírus

Gombák

Candida albicans

Malassezia furfur

Rhizopus

Hansenula

Mucor

A nosocomialis fertőzések átvitelének fő lehetőségei

1. Cseppfertőzés (légutakból)
2. Kéz
3. Gennyes laesiók
4. Anyatej CMV, HIV, HSV, HTLV-I és II

Hepatitis B
St. aureus
Streptococcus B csoport
Listeria monocytogenes
Salmonella spp.

5. Vérékszítmények
6. Technikai felszerelések
 - Respirator párástító
 - Katheterek, kanülök
 - Enterális, parenterális táplálás szondája, fecskendője
 - Shunt-ök
 - Fürdető

Az újszülött korban manifesztálódó fertőzések klinikai tünetei sokszor nem specifikusak. Így észlelésükkor nagyon sok ok merülhet fel, köztük az infekciónak mindig szerepelni kell. Az alábbiakban az in utero és a postnatalis fertőzések klinikumát elkülönítés nélkül lehet olvasni.

- Hepato-splenomegalia
- Icterus
- Hőmérsékleti instabilitás
- Hányás, táplálási nehézség
- Haspuffadás, hasmenés
- Bőr vagy nyálkahártya elváltozások
 - Petechiák, purpurák
 - Vesiculák
 - Maculo-papulosus exanthemák
- Idegrendszeri tünetek
 - Meningoencephalitis
 - Microcephalia
 - Hydrocephalus
 - Intracranialis calcificatio
 - Paralysis
 - Halláskárosodás
 - Lethargia – irritabilitás
 - Convulsiók
 - Elődomborodó/ feszes/ pulzáló kutacs
- Cardiális tünetek
 - Myocarditis
 - Congenitalis vitium
 - Shock
- Respiratoricus tünetek
 - Pneumonitis, pneumonia
 - Respiratós distress
 - apnoe
- Csont tünetek
- Szem tünetek
 - Chorioretinitis vagy retinopathia
 - Cataracta
 - Opticus atrophia

Microphthalmia
Uveitis
Conjunctivitis, keratoconjunctivitis

A laboratóriumi paraméterek az infekció diagnózisának felállítását segíthetik.

Fvs, thrombocytaszám

Qualitatív vérkép

(A mai automatákkal végzett fvs, thrombocytaszámolás és kenet leolvasás nem alkalmas, így a fenti vizsgálatokat a hagyományos módszerekkel kell elvégezni!)

Abszolút granulocytaszám; éretlen : teljes neutrophil arány

Gyomorbennék kenet

CRP

sokszor nem emelkedett még a CRP érték a fertőzés kezdetekor, tehát értékelésekor ezt a latenciát figyelembe kell venni.

Procalcitonin

korábban jelzi az infekciót, mint a CRP, de a vizsgálat drága

Cytokinek

Interleukin-1, 6, 8, 10, 13, TNF-alfa és -béta

ezek a paraméterek ma még a rutin klinikai laboratóriumok részére nem elérhetők, inkább tudományos vizsgálatokból ismertek

Complement aktiváció

Monocyta phagocytakapacitásának csökkenése

a korai sepsis prognosztikájában 100%-os szensitivitást és specificitást találtak

Szerológiai vizsgálatok

a már lezajlott, és jobbra intrauterin elszennvedett viralis és protozoon okozta infekciók diagnosztizálásához használható

Tenyésztések

Baktérium Vírus gomba

Vér,

egyre több helyen elérhetőek azok az új technikák, amelyek nagyon rövid idő alatt eredményt adnak

Liquor,

Vizelet,

Felületi (külső hallójárat, gyomorbennék) leoltások

néhányan megkérdőjelezzik használhatóságukat

Hasúri váladék,

Mellkasi punctatum

Tályog

A sepsis gyanúját is igen komolyan kell venni. Számos jelből, laboratóriumi értékből, anamnesztikus adatból következtetni lehet az infectio fennálltára. A klinikai gyakorlatban több sepsis score is használatos. Az alábbi táblázat a Somogyvári Zsolt által javasolt hazai szempontokat tünteti fel.

1. táblázat

RIZIKÓTÉNYEZŐK

Idő előtti burokrepedés; anyai kolonizáció GBS-szal
a mater előző újszülöttje GBS fertőzött; a mater lázas betegsége
chorioamnionitis; dysmaturitás
koraszülés; Apgar pont 5' < 6

LABORATÓRIUMI LELETEK

abszolút neutrophil szám < $1750/\text{mm}^3$;
fvs szám < $7500/\text{mm}^3$ vagy > $40000/\text{mm}^3$;
éretlen alakok száma / fvs szám > 0,40;
CRP pozitív; thrombocytaszám < $100000/\text{mm}^3$;
Se-bi conjugált > $10 \mu\text{mol/l}$; pozitív bakteriológia (fül, gyomor,
köldök)

KLINIKAI GYANÚJELEK

megnyúlt capillaris telődési idő (> 3 sec)
Táplálási nehézség, irritabilitás; haspuffadás, tág hasi vénák;
súlystagnálás; ophthalmitis; ismeretlen okú tachy-dyspnoe

TENNIVALÓK

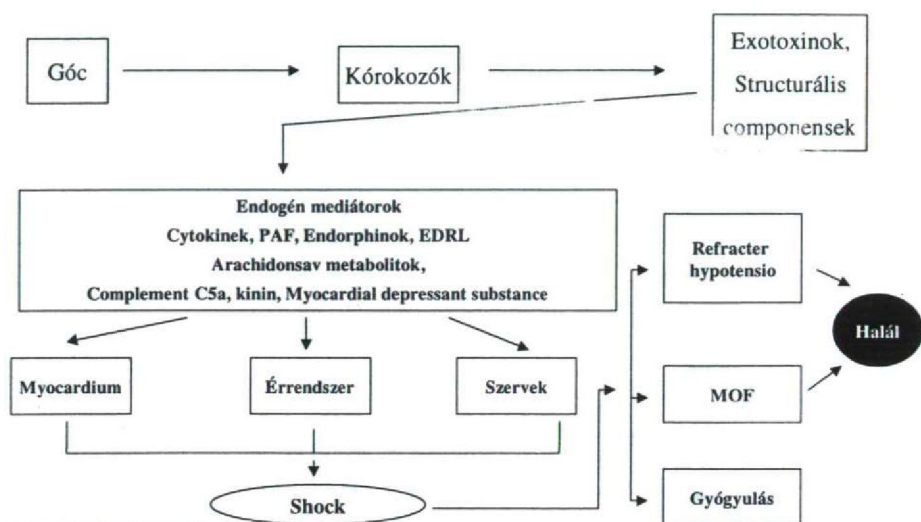
observatio antibiotikus kezelés nélkül
Haemocultura + antibiotikus kezelés
Haemocultura + Lumbalpunctio + antibiotikus kezelés

Az újszülöttek sepsise, meningitise nagyon gyakran együtt fordul elő, elkülönítésük sokszor lehetetlen, ezért nagyon sok tankönyv, közlemény együttesen is tárgyalja. Időbeni megjelenése alapján megkülönböztetjük az első 24 órában manifesztálódó megbetegedést (igen korai sepsis), a 2–7. életnapon kialakuló formát (korai sepsis), és a 7–28 napos korban jelentkező késő sepsist. Ez utóbbi két formában igen nagy szerepe van a nosocomialis infekciónak. A nosocomialis fertőzések az I. szintű újszülött intenzív osztályokon 0,5–1% gyakorisággal, a III. szintűekben 13–30%-os gyakorisággal fordulnak elő. A leggyakoribb kórokozók az irodalmi adatok szerint az elmúlt évtizedekben változtak. A korábbi adatok szerint a Gram negatívok álltak az első helyeken, ma inkább a Gram pozitívok okozzák a neonatalis sepsisek nagyobb részét. A korábban már említett 1–8 sepsis/ 1000 élveszülés gyakoriság az intenzív osztályos betegek között lényegesen nagyobb. Ebben szerepet játszik az egyre invazívabb diagnosztika és terápia. Különösen ki kell emelni a tartós gépi lélegeztetés szerepét, illetve a centrális vénás kanülök igen elterjedt voltát. A kórokozók nagyon gyakran polyresistens kórházi törzsek, amelyek az eredményes kezelést nemcsak nehezítik, hanem egyre drágábbá is teszik.

A septicus shock pathomechanizmusának főbb lépéseit az 1. ábra mutatja.

Újszülöttekben is drámaiak a tünetek, az időfaktornak igen fontos szerepe van.

A septicus shock pathomechanizmusa



Parrillo, JE. N Engl J Med 1993

1. ábra

A sepsis kezelése magában foglalja az antimikrobás (antibiotikus, antivirális, gomba ellenes) gyógyszereket, mint oki therápiát. Kiegészítőként folyadék- és kalóriabevitel, haemosubstitutio, inotrop szerek, immunglobulinok, cseretransfusio, granulocyta transfusio, granulocyta stimuláló faktor adása, gépi ventilatio, pulmonalis hypertensio ellenes kezelés (NO, Tolazolin, stb.), peritonealis dialysis (veseelégtelenség esetén) jön szóba. Szükség lehet sebészeti ellátásra (pl. NEC esetében), idegsebészeti ellátásra (pl. shunt sepsisben) is.

Az antibiotikus kezelés során figyelembe kell venni az újszülöttek, különösen a koraszülöttek speciális pharmacokinetikai jellemzőit, ami a gyógyszer dózísának, a

bevitel gyakoriságának és formájának megválasztásában jelent feladatot. Az újszülöttek extracelluláris tere nagy, ami miatt a gyógyszerek eloszlási tere is megnő, ezért testsúly kg-ra nagyobb dózist kell számolni. Az alacsonyabb serum-albumin szint miatt az antibiotikumok fehérjéhez való kötődése kisebb. Az enzymbetételés éretlensége a májon keresztüli metabolizmusban okoz elégtelenséget, ami a felezési idő meghosszabbodását eredményezi. Ugyanez érvényes a veseműködés éretlensége és / vagy beszűkülése miatt az excretiora is. Ezért fontos a veseműködés monitorizálása, és a vesefunkciók beszűkülésekor a gyógyszerek adagját csökkenteni kell, vagy a beviteli intervallumot meg kell növelni. Sajnos egyelőre hazánkban ultramikro módszerek nagyon kevés helyen állnak rendelkezésre a serum-gyógyszer szintek meghatározására.

Az antibiotikumok megválasztásánál figyelemmel kell lenni a várható kórokozóra, amikor általában bakteriológiai lelet nélkül kezdjük el a therápiát. Ezt részben a kórkép, részben az adott osztályon gyakoribban előforduló baktériumok, és azok antibiotikus resistenciája kell, hogy meghatározza. Időről időre hasznos lehet a bakteriológiai leletek értékelése, újra értékelése.

Érdekes, hogy a több évtizedes használat ellenére még mindig nagyon sokszor beválik az Ampicillin-Gentamycin kombináció. Egyes vélemények szerint újszülöttben

a gyógyszer-kombinációnak mindaddig tartalmazni kell az Ampicillint, amíg a L. monocytogenes fertőzést ki nem zártuk.

Egyre gyakrabban használunk III. generációs cephalosporinokat, más aminoglycosidokat. Újabban a meropenem, imipenem is többször kerül bevetésre. Staphylococcus fertőzések esetén vancomycin, teicoplanin is a választandó szerek közé tartozik. Súlyos candida sepsis esetén – vállalva a mellékhatásokat is – az Amphotericin B adása elengedhetetlen. Az antivirális szerek közül leggyakrabban acyclovirt adunk.

Megoszlanak a vélemények az intravénás immunglobulinok alkalmazásáról. Egyesek a terápia egyértelmű részének tekintik, mások ezt nem tartják szükségesnek.

A neonatális fertőzések megelőzésének lehetőségei.

Csökkenteni az intenzív ellátást igénylők számát

Újszülött osztályok épületi sajátosságait javítani

Zsúfoltság, elkülönítési lehetőség, fertőtlenítések

Egyszerhasználatos eszközök számának és minőségének javítása

Infúziós technika javítása

mindenképpen el kellene érni, hogy aseptikus, infúziós laboratóriumi körülmények között készített oldatokat használjunk és ne az osztályon állítsák össze, nem optimális feltételek mellett

Antimikrobás kezelés ismereteinek gyarapítása

El kellene érni, hogy a postgraduális képzésben, hasonlóan a transfúziós tanfolyamhoz, az antimikrobás kezelési ismeretekről, pl. szakvizsgához vizsgát kelljen tenni.

Klinikai infectológiai szemlélet

Ma még nem gyakorlat klinikai infectológust alkalmazni, noha az ő ismereteinek felhasználása a kórokozók tenyésztésében, az antimikrobás kezelés megválasztásában, a gyógyszer kölcsönhatások figyelembe vételében, az epidemiológiai szempontok meghatározásában elengedhetetlen lenne.

Surveillance

Magyarországon is elindult ez az „ellenőrzési” módszer, kiterjesztése fontos lenne.

Személyzet számának, képzettségének, fegyelmének növelése

Csak kellő számú, magasan képzett, fegyelmezett nővérekkel, asszisztensekkel, kisegítő személyzettel vehető fel a küzdelem az infekciók ellen.

A hygiénés fegyelem betartása.

Fontosabb irodalom

1. Remington, JS. Klein, JO.(Eds.): Infectious diseases of the fetus & newborn infants. Fourth Edition W.B Saunders 1995.
2. Isaacs,D. (Guest editor): Fetal and neonatal infections. Semin Neonatol 2:66-175. 1996.
3. Hajdi,Gy.: A neonatalis sepsis antimikrobás terápiája. Infektológia és klinikai mikrobiológia 3: 9-15. 1996.

4. Machay,T.: A neonatalis sepsis intenzív ellátása. Infektológia és klinikai mikrobiológia 3: 16-20. 1996.
5. Papp,Z., Görbe,É., Hajdú,J., Váradi,V. (Szerk): Perinatológus párbeszéd. Golden Book Kiadó 2001.
6. Sadow, KB. et al: Bacterial infections in infants 60 days and younger. Acta Pediatr Adolesc Med 153: 611-614. 1999.
7. De Man, P. et al.: An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. Lancet 355: 973-978. 2000.
8. Jenson,HB., Pollock,BH.: Meta-analyses of the effectiveness of intravenous immune globulin for prevention and treatment of neonatal sepsis. Pediatrics 99: e2. 1997.